



Home



Search



List

☐ Include**MicroPatent® PatSearch FullText: Record 1 of 1**

Search scope: US Granted US Applications EP-A EP-B WO JP ; Full patent spec.

Years: 1995-2002

Text: Patent/Publication No.: JP10139659

[no drawing available]

[Order This Patent](#)[Family Lookup](#)[Citation Indicators](#)[Legal Status](#)[Go to first matching text](#)

JP10139659 A

SPHERICAL PARTICLE GROUP, ITS PRODUCTION AND SPHERICAL PARTICLE FORMULATION USING THE SAME

FREUNT IND CO LTD FUROINTETSUKU:KK

Inventor(s): FUSEJIMA YASUTOYO ; TAKEMURA YASUHIRO ; AKE NAGAYOSHI ; KATO HISAYOSHI

Application No. 09218989 JP09218989 JP, Filed 19970731, A1 Published 19980526

Abstract: PROBLEM TO BE SOLVED: To produce both a spherical particle group, suitable for an elution controlling pharmaceutical preparation and having a uniform particle size and a uniform density and a spherical particle formulation using the spherical particle group and to provide a method for producing the spherical particle group.

SOLUTION: This method for producing a spherical particle group comprises wetting a powder composed of one or more formulating substances having 1-100 μ m average particle diameter, charging the wetted powder into a centrifugal fluidized granulator, spraying a liquid on the powder at <3%/min speed of the plasticizing limit until 75-120% of the plasticizing limit attains while rotating a rotating disk of the centrifugal fluidized granulator and then drying the resultant powder. The spherical particle group has 100-1,000 μ m average particle diameter and comprises a particle group containing ≥ 90 wt.% of the whole particles having a particle diameter in which the upper limit of the particle size range is ≤ 1.2 times the lower limit thereof and the density difference of the respective particles is <0.05g/cm³.

Int'l Class: A61K00916; A61J00306 A61K04736 B01J00214

Priority: JP 08260167 19960910

Patents Citing this One: No US, EP, or WO patents/search reports have cited this patent.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-139659

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月26日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/16

E

A 6 1 J 3/06

A 6 1 J 3/06

E

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

B

B 0 1 J 2/14

B 0 1 J 2/14

審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号

特願平9-218989

(22) 出願日

平成9年(1997) 7月31日

(31) 優先権主張番号

特願平8-260167

(32) 優先日

平8(1996) 9月10日

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(71) 出願人 000112912

フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(71) 出願人 396020475

株式会社フロインテック

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(72) 発明者 伏島 靖豊

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(72) 発明者 竹村 安弘

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 吉嶺 桂 (外1名)

最終頁に続く

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均粒子径が100～1000 μm であり、全粒子の90重量%以上が、粒度範囲の上限がその下限の1.2倍以下の粒子径であって、各粒子の密度差が0.05 g/cm^3 未満である粒子群からなることを特徴とする、1種または2種以上の製剤用物質から成る球形粒子群。

【請求項２】 製剤用物質が、非薬効成分のみから成ることを特徴とする請求項１記載の球形粒子群。

【請求項 3】 製剤用物質が薬効成分を含むことを特徴とする請求項 1 記載の球形粒子群。

【請求項４】 平均粒子径が $1\sim 100\mu\text{m}$ である１種または２種以上の製剤用物質から成る粉体を湿潤させて遠心流動造粒装置に仕込み、該遠心流動造粒装置の回転円盤を回転させつつ前記粉体に液体を、前記粉体の可塑限界の $75\sim 120\%$ になるまで、前記可塑限界の 3% ／分未満の速度で噴霧した後乾燥することを特徴とする球形粒子群の製造方法。

【請求項5】 球形粒子群の平均粒子径が100～1000μmであり、全粒子の90重量%以上が、粒度範囲20
の上限がその下限の1.2倍以下の粒子径であって、各
粒子の密度差が0.05g/cm³未満である粒子群か
らなることを特徴とする請求項4記載の球形粒子群の製
造方法。

【請求項6】 請求項1～3記載の球形粒子群を構成する各球形粒子上に薬効成分及び／又は被膜形成成分を被覆したことを特徴とする球形粒子製剤。

【請求項7】 被膜形成成分が溶出制御成分である請求項6記載の球形粒子製剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】本発明は溶出制御製剤に適した、均一な粒度及び均一な密度を有する球形粒子群に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】近年、ドラッグ・デリバリーシステム（DDS）が盛んに研究され、或るものはすでに実用化されており、経口薬剤の溶出制御技術もその主な一つである。この溶出制御技術を用いた薬剤を製剤の構造上から分類すると、シングルユニット型とマルチプルユニット型があり、それぞれに特徴があるが、製剤設計の容易さや自由度の点ではマルチプルユニット型がすぐれている。マルチプルユニット型の製剤は、各々、経口は

ント産業（株）製）、「セルフシア」（旭化成工業（株）製）等の商品名で市販されていて、製剤原料として有用な商品であるが、性能的にはさらに改善の余地がある。

【0004】即ち、上記球形粒子は、その表面に薬効成分に対して所望の溶出挙動を付与できるコーティング層が形成できることが必要なだけでなく、その正確性、ロット間のバラツキのないこと、計量・充填の容易性、取扱い中における偏析のないこと、など多くの要求を満たさなければならない。そのため、球形粒子そのものについては、粒度、硬度、摩損度、真球度、溶解性、吸水性などが、また球形粒子の集合物としては粒度分布、かさ密度、安息角などが上記要求性能に影響を及ぼす因子とされ、それらを改良する提案がいくつかなされてきた。

【0005】球形粒子を構成する物質の種類は、上記物性のうち、硬度、摩損度、溶解性、吸水性等に対して支配的な要因となるから、その研究は多い。例えば特開平6-205959号公報は乳糖95重量%以上の組成を、特開平4-283520号公報は平均重合度60～375の結晶セルロース10～70%、水溶性添加剤10～90%の組成を、また特開平7-173050号公報は平均重合度60～375の結晶セルロースを50%以上含む組成をそれぞれ提案している。また、特開平5-229961号公報は、主として乳糖とセルロースから成る組成を、特公平7-2761号公報は微結晶セルロースを20%以上含むものを開示しており、球形粒子の製造装置や製造方法との関連性が強い。

【0006】他方、構成成分に依存しない普遍的な特性としては粒度と粒度分布がある。粒度については、前記
30 特公平7-2761号公報に、24メッシュ(710 μ m)を通過する留分が90%以上となるものが、特開平
5-92918号公報に薬剤を被覆後500 μ m以下になる球形顆粒等が、それぞれ日本薬局方の規定を満たす
ためや配合のバラツキを抑えるために良好であることが記されている。

【0007】粒度分布については、例えば水永ら、第7回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集 p. 89～93（平成2年10月）に、球形粒子そのものではないが、球形粒子に薬剤等を被覆した粒子の粒度分布がシャープで球形のものが、これにさらにコーティングを施すときのコーティング効率やコーティングの再現性の点で好ましいことが記載されている。しかし、この報文には

(3)

121 (平成2年10月)、B. Gajdos, Pharm. Ind., 45, No. 7, 722~728 (1983)、特開昭62-269739号公報等があるが、いずれも本発明において必要とされるシャープな粒度分布は得られていないし、粒子の密度差については記載がない。また、これらの球形粒子を製剤に用いてどのような結果が得られるのかについても触れるところがない。

【0009】粒度分布がシャープな球形粒子を得る方法としては、特開昭63-23731号公報に、ローター造粒機を用い原料を連続的に投入して製品を連続的に排出する方法が開示されている。この方法は、連続的な製造法という利点はあるものの、実際にどのような粒度分布の粒子が得られたのかは不明である。僅かに、連続排出によって得られた「既にきわめて良好な粒度分布幅を、たとえば1.0~1.2mmに、さらに一層向上させなければならない場合は・・・連続的に分別装置中に供給する」と記されているのみで、実際の製品の粒度分布に関する記載はない。その上、この方法は篩別で所望の粒度に分類しているに過ぎないが、球状粒子の篩別は、原料の粒度分布によっては分類効率が不良で、製品中に多くの篩下品を含み、かつ収率も低く、実際的ではない。また、球形粒子に薬効成分を含有させることは、前記特開平6-205959号公報に開示されているが、この場合も粒径分布はシャープではなかった。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】以上述べてきたように、マルチプルユニット型の溶出制御製剤を製するため球形粒子上に薬効成分と溶出制御成分とを被覆し、あるいは薬効成分を含有する球形粒子を製造することは工業的に実施され、研究も行われているが、所望の溶出挙動を付与するのに必要な条件の解明が十分なされているとは言い難い。特に、構成物質の種類に依存しない普遍的な物性については有効な提案はほとんどなされていない。

【0011】球形粒子を用いた溶出制御製剤においては溶出パターンが各粒子について同一で、バラツキがないことと、計量や充填のバラツキが生じないことが最も基本的な特性とされ、これらの特性は上記普遍的な物性によって決ってくる。従来の方法で製した球形顆粒や市販の球形顆粒を用いたのでは、どうしてもこのバラツキを一定の限界より小さくすることはできず、これを前提として製剤設計せざるを得ないのが現状である。

【0012】また、薬効成分を含有する球形粒子であっても同様に計量や充填のバラツキのないことが要請される。薬効成分を含有する球形粒子は薬効成分を含有しない球形粒子上に薬効成分を被覆したものに比して同一重量当り多量の薬効成分を含有させることができるから、カプセルに充填する際、より小さなカプセルを使用し得

ャープで、充填のバラツキのない球形粒子を得ることが必要である。本発明は、このバラツキを低減させ、溶出制御製剤の性能を向上せしめることを目的とする。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明は、1種又は2種以上の製剤用物質から成るものであって、その粒子群として平均粒子径が100~1000 μ mであり、全粒子の90重量%以上が、粒度範囲の上限がその下限の1.2倍以下の粒子径であって、各粒子の密度差が0.05g/cm³未満である粒子群からなることを特徴とする球形粒子群に関するものであり、また上記製剤用物質が、非薬効成分のみから成るもの、及び薬効成分を含むものであることを特徴とする球形粒子群に関するものである。

【0014】また本発明は、平均粒子径が1~100 μ mである1種または2種以上の製剤用物質から成る粉体を湿潤させて遠心流動造粒装置に仕込み、該遠心流動造粒装置の回転円盤を回転させつつ前記粉体に液体を、前記粉体の可塑限界の75~120%になるまで、前記可塑限界の3%分未満の速度で噴霧した後乾燥することを特徴とする球形粒子群の製造法に関するものである。

【0015】また本発明は、前記球形粒子群を構成する球形粒子上に薬効成分及び/又は被膜形成成分を被覆した球形粒子製剤に関するものであり、さらにこの被膜形成成分が溶出制御成分である球形粒子製剤に関するものである。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明球形粒子群の平均粒子径は100~1000 μ mである。100 μ m未満では溶出制御が困難であり、1000 μ m以上では充填のバラツキが大きくなり、また重量当りの表面積が小さくなるので、被覆層に薬効成分がある場合は、薬効成分当りの重量が大きくなって好ましくない。

【0017】溶出制御製剤の、溶出のバラツキを低減させるためには、全粒子の90重量%以上が、粒度範囲の上限がその下限の1.2倍未満の粒子径であり、かつ各粒子の密度差が0.05g/cm³未満である粒子群からなることを要する。このような特性の球形粒子集合物を用いると、その上に被覆を行う工程、移送やホッパーからの排出等の工程における偏析が防止され、均一な膜厚の被覆が行われ、また計量や充填時におけるバラツキが防止できる。

【0018】このような球形粒子群を製するには、従来から行われている、核を用いてこの上に粉末を付着させて造粒する方法や、押出し造粒によって得た柱状顆粒を遠心転動させて整粒する方法は不適當である。前者は、核と付着粉末層の密度が異なるため、核と付着粉末との重量比が異なる粒子では密度が異なることになり、後者は、

(4)

－229961号公報に開示された方法において、さらに限定された条件を適用したものである。即ち、本発明方法に使用される粉末の平均粒子径は $1\sim 100\mu\text{m}$ であることを要する。 $1\mu\text{m}$ 未満では粉末の粉立ちや付着などが起り、取り扱いに不便であるし、またこのように微細にする利点もない。 $100\mu\text{m}$ 以上になると、生成粒子表面の粗度が大きくなり、好ましくない。

【0020】次に、加える液の量（沸点の異なる2種以上の液体の混合液体の場合は、造粒終了時に残存する液の量）は、粉末の可塑限界の75～120%とする。この量は、造粒物の目標粒子径が大きいほど可塑限界に対して多くの液を用いるようにすることが必要であり、これによって粒径管理を行う。この際、加える液の添加速度が粒度分布に大きく影響することから、良好な粒度分布を得るには、前記した造粒終了時に残存する液の添加速度で計算して、粉体の可塑限界の3%/分未満、好ましくは2%/分未満とする。従来は、この添加速度が大きく、例えば前記特開平5-229961号公報の実施例1では5.3%/分、実施例2では3.2%/分、実施例3では4.0%/分と計算され、得られた球形粒子はいずれも粒度分布が広いことがその結果からわかる。

【0021】本発明の球形粒子製剤は、非薬効成分のみから成る本発明球形粒子上に、薬効成分と被膜形成成分とを被覆する形態、薬効成分を含む球形粒子上に被膜形成成分を被覆する形態、及び薬効成分を含む球形粒子上に、該薬効成分と同一の又は異なる薬効成分と被膜形成成分の双方を被覆する形態等から目的に応じて任意に選択される。薬効成分と被膜形成成分の両者を被覆する場合は、これらを混合して被覆層を形成する方法と、薬効成分を内層とし、被膜形成成分を外層とする重層構造とする方法のいずれでもよい。

【0022】本発明の球形粒子群を構成する球形粒子の非薬効成分としては、乳糖、澱粉、結晶セルロース、粉末セルロース、硬化油、ワックス等が例示されるが、これらに限定されない。球形粒子中に薬効成分を含有させる場合も、この薬効成分については限定はなく、水溶性、油性、あるいはいずれにも難溶なものなど、任意の薬物が利用可能である。この場合、マトリックス形成剤などの溶出制御成分、包接剤、固溶体形成剤などの非晶化剤、浸透剤、溶解促進剤、pH調節剤、安定剤等の補助剤を配合しても差支えない。

【0023】本発明の球形粒子群の製造方法において、原料となる粉体を湿潤させるには、通常水又は水を主成分とする液体を用いる。湿潤のための液体の量は、粉体の可塑限界の35～75%、好ましくは40～70%とするのがよい。この液体は、目標とする球形粒子の粒径が大きいときは、粉体の可塑限界に対して多く、小さいときは少く加えるようにするのがよいが、粒度は最終的には、後述の添加液総量によって制御し、この工程における液体量は補助的な制御因子とされる。

【0024】この液の添加速度には、造粒した球形粒子の物性上からは特に下限はない。しかし、添加速度が小さすぎると、製造に時間が掛りすぎて生産コストが上昇し、実用的でないし、また極端に遅くしても物性の向上は顕著ではないので、通常は粉体の可塑限界の0.05%/分以上、好ましくは0.1%/分以上とするのがよい。湿潤操作にはリボンブレンダー、ニーダー、高速攪拌機等任意の装置が用いられる。

【0025】本発明方法に用いられる遠心流動造粒装置としては、フロイント産業（株）製のCF造粒装置などの、円筒形の缶体の底部に平滑な表面を有する回転円盤を備え、この回転円盤の縁と缶体との隙間から空気を送って粉粒体の落下を防止すると共に、粉粒体の流動化、混合及び乾燥を行い、回転円盤の上方に噴霧器を設けた装置が挙げられるが、回転円盤の形状や表面の凹凸、攪拌部材（パッフル）等の設置等、これと異っていても、同様の機能を有する装置であれば利用可能である。回転円盤の回転数は装置の大きさによって異なるが通常20～400RPM、好ましくは40～300RPMである。

【0026】粉体に噴霧する液体は、特に限定されず、水、あるいはエタノール、メタノール、酢酸エチル、酢酸メチル、アセトン等の揮発性の液体でも、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等の非揮発性の液体でもよいが、水または非揮発性の液体を含有しているものがよい。またヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、アラビアガム、ヘミセルロース等の結着剤を含有していてもよい。通常は水単独、または水を一成分とする混合液体を用いるのがよい。

【0027】この液体の添加量は、原料粉体の可塑限界の75～120%となる量とする。この可塑限界に関しては、前記船越「薬剤の圧縮成形と造粒」に詳述されているが、この論文においては、最適な水分量は可塑限界の55～65%とされていた。また、特開平5-229961号公報においては可塑限界の95～110%が好適とされている。

【0028】本発明方法においては、液体の添加速度を可塑限界の3%/分未満とすることによって、粒度分布をシャープにすることを可能にただけでなく、最終の液体量を可塑限界の75～120%の範囲まで可能とし、粒度調節を容易にすることができる。なお、前記液体の添加量と可塑限界との比をとる場合、液体の添加量は造粒終了時に残存する液体の量であって、揮発性の液体を混合したものをを用いた場合は、この揮発性液体は残存しないものとして計算する。

【0029】本発明方法において、造粒終了後の球形粒子は乾燥して製品とする。乾燥方法は、流動層装置、棚段乾燥器等任意のものが用いられる。本発明球形粒子群は、基本的には上記造粒のみによって取得可能であるが、場合によっては、乾燥後篩分して製品としてもよ

(5)

い。本発明方法によれば、粒度分布がシャープとなるため、篩分の効率がよく、篩下品の含有量が少なくなるので、容易に目標の粒度範囲の粒子を90%以上含有するものを得ることができる。

【0030】本発明球形粒子群を構成する球形粒子上に被覆する薬効成分には特に制限はなく、また被膜形成成分としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、アラビアガム、ヘミセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどの水溶性高分子や、溶出制御を行うためのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマーなどの腸溶性高分子やシェラック、エチルセルロースなどの難溶性高分子、あるいはこれらの混合物などが例示される。

【0031】本発明の薬効成分を含有する球形粒子、あるいは本発明球形粒子上に薬効成分を被覆したものは、そのまゝ製剤として用いてもよいが、カプセルに充填し、あるいは賦形剤などと共に打錠成形して製剤としてもよい。これらの製剤において薬効成分を含有する球形粒子を用いた場合は、重量当りの薬効成分量を、従来の被覆層に薬効成分を含有させたものに比して多くできる利点があり、より小さなカプセルや錠剤にすることができるので、服用が容易となる。

【0032】

【実施例】

実施例1

平均粒子径約20 μ mの日本薬局方粉末乳糖（DMV社製）1400gと平均粒子径約40 μ mの日本薬局方結晶セルロース（アビセルPH-101、旭化成工業（株）製）600gの混合物を練合機に仕込み、水650mlを加えて20分間練合した（水は粉末の可塑限界の65.7%となっている）。これを遠心流動造粒装置CF-360型（フロイント産業（株）製）に仕込んで、回転円盤を200RPMで回転し、エタノール含有量25重量%の含水エタノール500mlを25分間で噴霧した。この粉末は可塑限界の103.5%の水分を含有しており、水の噴霧速度は可塑限界の1.51%/分となる。得られた球形粒子群を流動乾燥した。この球形粒子群は425 μ m篩通過分0.7%、425~500 μ m留分92.2%、500 μ m篩上分7.1%で、粒子20個の密度を測定したところ、最大1.454g/cm³、最小1.427g/cm³で、その差は0.027g/cm³であった。なお、密度の測定は、四塩化炭素と塩化メチレンの混合溶媒を用いた浮沈法によった。

【0033】実施例2

平均粒子径約10 μ mの日本薬局方乳糖（DMV社製）

1000gと、平均粒子径約40 μ mの前記アビセルPH-101 1000gの混合物をリボンブレンダーに仕込み、水600mlを加えて30分間攪拌した（水は粉末の可塑限界の42.6%となっている）。これを遠心流動造粒装置CF-360型に仕込んで、回転円盤を200RPMで回転し、エタノール含有量30重量%の含水エタノール750mlを35分間で噴霧した。この粉末は可塑限界の79.8%の水分を含有しており、水の噴霧速度は可塑限界の1.06%/分となる。得られた球形粒子群は棚段乾燥した。この球形粒子群は、250 μ m篩通過分2.3%、250~300 μ m留分90.7%、300 μ m篩上分7.0%で、粒子20個の密度を測定したところ、最大1.459g/cm³、最小1.428g/cm³で、その差は0.031g/cm³であった。

【0034】比較例1

含水エタノール600mlを8分間で噴霧した以外は実施例1と同様にして球形粒子を製造した。このときの水の噴霧速度は可塑限界の5.7%/分であった。得られた球形粒子群の乾燥物は425 μ m通過分1.3%、425~500 μ m留分71.0%、500 μ m篩上分27.7%で、粒子20個の密度を測定したところ、最大1.473g/cm³、最小1.425g/cm³で、その差は0.048g/cm³であった。

【0035】比較例2

平均粒子径120 μ mの乳糖粉末を用いた以外は、実施例1と同様にして球形粒子を製造した。得られた球形粒子は表面の凹凸が大きく、製剤用に不適当なものであった。

【0036】比較例3

市販のノンパレル103（フロイント産業（株）製、蔗糖結晶を核として、これに蔗糖粉末を蔗糖シロップで結着した球形粒子）を再篩分して500~600 μ mの留分を得た。この粒子20個の密度を測定したところ、最大1.559g/cm³、最小1.506g/cm³で、その差は0.053g/cm³であった。

【0037】実施例3

アスコルビン酸（可塑限界測定値0.17g/cm³）1,200gと前記アビセルPH-101 800gの混合粉末に水750mlを加えてリボンブレンダーで15分間混合した（水は可塑限界の63.1%）。この湿潤粉末2,000gを遠心流動造粒装置CF-360に仕込み、回転円盤を180RPMで回転しつつ、水240mlを20分間で噴霧した。この粉末は可塑限界の91%の水分を含有しており、水の噴霧速度は可塑限界の1.39%/分であった。得られた粒子を流動乾燥した。この球形粒子群は710 μ m篩通過分0.5%、710~850 μ m留分91.2%、850 μ m篩上分8.3%で、粒子20個の密度を測定したところ、最大1.421g/cm³、最小1.383g/cm³で、

(6)

その差は 0.038 g/cm^3 であった。

【0038】実施例4

実施例1で得た球形粒子 1 kg を遠心流動造粒装置CF-360に仕込んで回転円盤を 200 RPM で回転し、アセトアミノフェン 300 g 、コーンスターチ 300 g 、及び前記乳糖 400 g の混合粉末を散布しつつヒドロキシプロピルセルロースHPC-L（日本曹達株式会社製） 5% 水溶液 520 g を 50 分間にわたって噴霧し、アセトアミノフェン被覆球形粒子を得た。これを $600\text{ }\mu\text{m}$ で篩分し篩上留分と篩下留分のアセトアミノフェン含有量を測定したところ、 $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩上留分は 14.2% 、 $600\text{ }\mu\text{m}$ 篩下留分は 12.4% のアセトアミノフェンを含有していた。

【0039】比較例4

比較例1と同一の組成を有し、同一の噴霧速度によって製した市販のノンパレル105（フロイント産業（株）製）の $355\sim 500\text{ }\mu\text{m}$ の粒度品を用いたほか、実施例4と同様に操作した。これを $500\text{ }\mu\text{m}$ で篩分して篩上留分と篩下留分のアセトアミノフェン含有量を測定したところ、 $500\text{ }\mu\text{m}$ 篩上留分は 15.2% 、 $500\text{ }\mu\text{m}$ 篩下留分は 12.2% のアセトアミノフェンを含有していた。また、 $500\text{ }\mu\text{m}$ 篩上留分をさらに $600\text{ }\mu\text{m}$ で篩分して $600\text{ }\mu\text{m}$ で篩上留分のアセトアミノフェン含有量を測定したところ、 16.3% であった。本比較例と、本発明の球形粒子群を用いた実施例4を比較すると、実施例4の方がアセトアミノフェンの含有量が均一であることがわかる。

【0040】比較例5

比較例3の再篩分留分を用いた他は実施例4と同様に被覆操作を行い、アセトアミノフェン被覆球形粒子を得た。これを $710\text{ }\mu\text{m}$ で篩分し、篩上留分と篩下留分のアセトアミノフェン含有量を測定したところ、 $710\text{ }\mu\text{m}$ 篩上留分は 14.9% 、 $710\text{ }\mu\text{m}$ 篩下留分は 12.1% のアセトアミノフェンを含有していた。即ち、粒度分布をシャープにしても、密度差がある場合はアセトアミノフェンの含有量が不均一となることがわかる。

【0041】実施例5

アビセルに替えて平均粒子径約 $30\text{ }\mu\text{m}$ の粉末セルロース（W-300G、日本製紙（株）製）を用い、含水エタノールを $1,100\text{ ml}$ とし、噴霧時間を 50 分としたほか実施例1と同様に操作した。CF-360仕込時の水分含有量は粉末の可塑限界の 51.1% 、造粒終了時は同じく可塑限界の 116.0% 、水の噴霧速度は可塑限界の $0.97\%/分$ であった。なお、粉末セルロースの可塑限界の測定は困難であったが5回測定の平均値を用い 1.70 とした。この球形粒子群は $710\text{ }\mu\text{m}$ 通過分 0.8% 、 $710\sim 850\text{ }\mu\text{m}$ 留分 93.6% 、 $850\text{ }\mu\text{m}$ 篩上分 5.6% で、粒子 20 個の密度を測定したところ、最大 1.432 g/cm^3 、最小 1.401

た。

【0042】実施例6

含水エタノール 680 ml を 30 分間で噴霧したほか実施例2と同様に操作した。造粒後の粉末は可塑限界の 76.3% の水を含有しており、水の噴霧速度は可塑限界の $1.13\%/分$ となる。得られた球形粒子群は、 $180\text{ }\mu\text{m}$ 篩通過分 3.6% 、 $180\sim 212\text{ }\mu\text{m}$ 留分 78.4% 、 $212\text{ }\mu\text{m}$ 篩上分 18.0% で、粒子 20 個の密度を測定したところ最大 1.479 g/cm^3 、最小 1.452 g/cm^3 で、その差は 0.027 g/cm^3 であった。この粒子群を $212\text{ }\mu\text{m}$ で篩分して $212\text{ }\mu\text{m}$ 篩上分を除去したが、篩上分の含有量が少いため効率よく篩分可能であった。篩分後の粒子の密度は最大 1.480 g/cm^3 、最小 1.459 g/cm^3 で、その差は 0.021 g/cm^3 であった。

【0043】実施例7

インドメタシン（可塑限界測定値 0.63 g/cm^3 ） 334 g 、前記アビセルPH-101 800 g 、及び乳糖 866 g の混合粉末に水 1000 ml を加えて練合機で 20 分間混合した（水は可塑限界の 74.1% ）。この湿潤粉末 $2,000\text{ g}$ を遠心流動造粒装置CF-360に仕込み、回転円盤を 200 RPM で回転しつつエタノール含有量 30 重量%の含水エタノール 400 ml を 20 分間で噴霧した。この粉末は可塑限界の 104.1% の水分を含有しており、水の噴霧速度は可塑限界の $1.50\%/分$ である。得られた球状粒子群は棚段乾燥した。この球形粒子群は、 $710\text{ }\mu\text{m}$ 篩通過分 1.9% 、 $710\sim 850\text{ }\mu\text{m}$ 留分 93.0% 、 $850\text{ }\mu\text{m}$ 篩上分 5.1% で、粒子 20 個の密度を測定したところ、最大 1.415 g/cm^3 、最小 1.381 g/cm^3 で、その差は 0.034 g/cm^3 であった。この球形粒子群はインドメタシンを 16.5% 含有していた。インドメタシンの 25 mg 入カプセルを製するには、この球形粒子 0.152 g が必要であるが、これは5号カプセル（ $4.5\text{ mm}\phi\times 11.0\text{ mm}$ ）に充填することができた。

【0044】比較例6

市販ノンパレル103の $710\sim 850\text{ }\mu\text{m}$ 品（篩分により粒度を揃えてあり、 $710\text{ }\mu\text{m}$ 通過分 1.5% 、 $710\sim 850\text{ }\mu\text{m}$ 留分 98.1% 、 $850\text{ }\mu\text{m}$ 篩上分 0.4% 、 20 個測定による密度最大 1.547 g/cm^3 、最小 1.492 g/cm^3 、密度差 0.055 g/cm^3 ） 1 kg にインドメタシン 250 g 、コーンスターチ 500 g 及び乳糖 200 g の混合粉末を散布したほか、実施例4と同様に操作して、インドメタシン被覆球形粒子を得た。この球形粒子群はインドメタシンを 12.1% 含有していた。インドメタシンの 25 mg 入カプセルを製するには、この球形粒子 0.207 g が必要であるが、これは前記5号カプセルには充填することが

(7)

あった。

【0045】実施例8

実施例1で得た球形粒子1kgを遠心流動造粒装置CF-360に仕込んで回転円盤を200RPMで回転し、アセトアミノフェン100g及び前記乳糖580gの混合粉末を散布しつつヒドロキシプロピルセルロースHPC-L（日本曹達株式会社製）5%水溶液340gを60分間にわたって噴霧し、アセトアミノフェン被覆球形粒子を得た。この被覆球形粒子群は、600 μ m篩上分10.1%、500～600 μ m留分89.5%、500 μ m篩通過分0.4%でシャープな粒度分布を示しており、500～600 μ m留分のアセトアミノフェン含有量は5.68%であった。つぎに、この被覆球形粒子群1kgを図1に示すホッパーに入れ、下部の排出口から流れ出した被覆球形粒子中のアセトアミノフェン含有量の変化を経時的に分析した。結果を表1に示す。

【0046】比較例7

市販のノンパレル103の355～500 μ m品を実施例8と同様に操作してアセトアミノフェン被覆球形粒子群を得た。この被覆球形粒子群は、600 μ m篩上留分は25.6%、500～600 μ m留分51.6%、500 μ m篩通過留分は22.8%であり、500～600 μ m留分のアセトアミノフェン含有量は5.70%、500 μ m篩通過分のアセトアミノフェン含有量は5.01%であった。この被覆球形粒子群1kg実施例8と同様にしてホッパー流出粒子のアセトアミノフェン含有量を分析した。結果を表1に示す。表1から、本発明の被覆球形粒子群はホッパー通過による偏析が極めて小さいことが分かる。

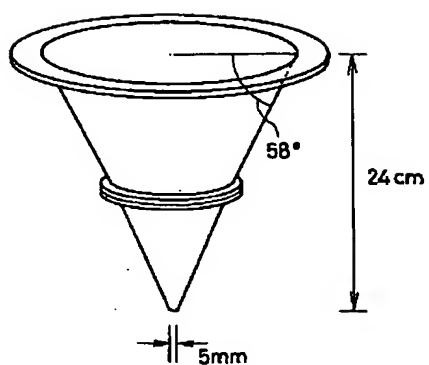
【0047】

【表1】

	実施例8	比較例7
落下速度	30g/min	23g/min
アセトアミノフェン含有量	5min時点5.7% 10min時点5.7% 20min時点5.7% 30min時点5.7%	10min時点5.7% 20min時点5.6% 30min時点5.4% 40min時点5.6%
平均	5.68%	5.55%

(8)

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 明 長良
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ 20
ロイント産業株式会社内

(72)発明者 加藤 久善
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ
ロイント産業株式会社内